

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2002年2月7日 (07.02.2002)

PCT

(10)国際公開番号
WO 02/09857 A1

(51) 国際特許分類: B01D 71/40

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06487

(22) 国際出願日: 2001年7月27日 (27.07.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-227448 2000年7月27日 (27.07.2000) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 旭メディカル株式会社 (ASAHI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8482 東京都千代田区神田美士代町9-1 Tokyo (JP). 日本油脂株式会社 (NOF CORPORATION) [JP/JP]; 〒150-6019 東京都渋谷区恵比寿4丁目20-3 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 中林宣男

(NAKABAYASHI, Nobuo) [JP/JP]; 〒270-0021 千葉県松戸市小金原5-6-20 Chiba (JP). 石原一彦 (ISHIHARA, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒187-0022 東京都小平市上木町3-16-37 Tokyo (JP). 宮崎真司 (Miyazaki, Shinji) [JP/JP]; 〒882-0863 宮崎県延岡市緑ヶ丘2丁目4番13-402 Miyazaki (JP). 今村和夫 (IMAMURA, Kazuo) [JP/JP]; 〒251-0861 神奈川県藤沢市大庭5419-12 Kanagawa (JP). 鈴木 寂 (SUZUKI, Ken) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城県つくば市吾妻1-4-3 Ibaraki (JP). 亀之園浩治 (KAMENOSONO, Koji) [JP/JP]; 〒663-8184 兵庫県西宮市鳴尾町2-12-28 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 藤野清也, 外 (FUJINO, Seiya et al.); 〒160-0004 東京都新宿区四谷1丁目2番1号 三浜ビル8階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(続葉有)

(54) Title: MODIFIED HOLLOW-FIBER MEMBRANE

(54) 発明の名称: 改質された中空糸膜

(57) Abstract: A modified hollow-fiber membrane which has improved surface hydrophilicity without increasing the amount of components released therefrom, is less apt to interact with living-body components, does not adsorb proteins, and is less apt to deteriorate in performance. The hollow-fiber membrane has a copolymer of 2-methacryloyloxyethylphosphorylcholine and other polymerizable vinyl monomer held on a surface of the membrane, the copolymer being present on the surface in a higher concentration than in other parts of the membrane. The modified hollow-fiber membrane is useful in medical applications such as hemodialysis and blood filtration and in the medical industry, food industry, etc.

(57) 著要:

溶出物等が増加しないで、中空糸の膜表面の親水性が向上し、生体成分との相互作用が少なく、蛋白非吸着性で性能劣化が起こりにくい改質された中空糸膜を提供する。

膜表面に、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンと他のビニル重合性単量体との共重合体を保持させた中空糸膜において、膜表面に該共重合体を偏在させることによって前記課題が解決できた。

本発明の改質された中空糸膜は、血液透析、血液ろ過などの医療用途、医薬品工業及び食品工業などに有用である。

WO 02/09857 A1



(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明細書

改質された中空糸膜

[技術分野]

本発明は、膜表面が改質された中空糸膜に関するものである。さらに詳しくは、中空糸の膜表面を改質することにより、中空糸膜表面への蛋白成分の吸着を抑制した、あるいは中空糸膜表面での血液成分の相互作用を抑制した中空糸膜及びその製造方法に関する。本発明の中空糸膜は、血液透析や血液ろ過など血液浄化に好適な医療用膜、あるいは医薬品工業や食品工業等で用いられる選択分離膜に適する。

[背景技術]

種々の素材の中空糸膜が、血液透析や血液ろ過などの医療用途、医薬品工業および食品工業等の選択分離膜として広く使用されている。このような用途では、機械的強度や化学的安定性に優れ、透過性の制御が容易なだけでなく、溶出物が少なく、生体成分との相互作用が少なく、生体に対して安全であることが求められている。しかし、これらを完全に満足する中空糸膜は未だ提供されていない。

例えば、素材が合成高分子の場合、一般に疎水性であり表面の親水性が著しく不足するため、血液成分との相互作用が引き起こされ、血液の凝固が起こりやすく、また、蛋白成分の吸着により、透過性能が劣化しやすい。そこで、これらの合成高分子中空糸膜に親水性のポリマーを含有させることで血液適合性を付与する検討がなされている。例えば、ポリスルホン系ポリマーに親水性ポリマーを含有させた選択透過性分離膜とその製法が提案されている。しかし、この場合にも、親水性ポリマーの含有量が少ないと水濡れ性が悪くなり、血液適合性が低下して血液凝固を引き起こしやすく、反対に親水性ポリマーの含有量が多いと、血液凝固は抑制される反面、膜からの親水性ポリマーの溶出量が多くなるという問題点がある。

特開昭 61-238306 号公報および特開昭 63-97666 号公報にはポリスルホン系ポリマー、親水性ポリマー、該ポリスルホン系ポリマーに対して非溶媒もしくは膨潤剤なる添加剤を加えた系を製膜原液として用いたポリスルホン系分離膜の製造方法が開示されているが、親水性ポリマーの溶出を低減させる

方法の記載はない。また、特開昭 63-97205 号公報、特開昭 63-97634 号公報、および特開平 4-300636 号公報には、上記方法で製造されたポリスルホン系分離膜を放射線処理および／または熱処理を施すことによって、親水性ポリマーを不溶化し、親水性ポリマーの溶出を低減させる方法が開示されている。しかしながら、この方法では、架橋により親水性ポリマーが不溶化するためか、血液適合性が悪くなる。また、この方法で得られる膜は、親水性ポリマーが中空糸膜の膜厚部（膜内部）にも存在し、膜厚部は疎水性を示さない。

さらに、特開昭 61-402 号公報や特開昭 62-38205 号公報には、緻密層側だけに親水性高分子を含む膜が、また特開平 4-300636 号公報には中空糸膜の内側表面側にポリビニルピロリドンが偏在した膜が開示されているが、ともに血液に接触する表面近傍部に親水性高分子が存在することの記載のみであり、その性質についての具体的な記載は何らなされていない。しかも、これらの中空糸膜では、膜厚部の疎水性が充分得られない。

一方で、単なる親水化ではなく、高分子材料表面を生体膜類似構造とすることによって、一段と優れた生体適合性を付与しようとする試みが幾つかなされている。即ち、生体膜を構成する主要成分であるリン脂質に類似した構造を持つ、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンと他の単量体との共重合体を、合成高分子中空糸膜に含有させることによって、中空糸膜の生体適合性を向上させる試みが検討されている。

特開平 10-296063 号公報には、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンと他の単量体との共重合体と、ポリスルホンを溶解した混合溶液を製膜原液とする、ポリスルホン系多孔質膜とその製法が開示されている。しかし、この方法で得られる膜は、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンと他の単量体との共重合体が、中空糸膜の膜厚部（膜内部）にも存在し；膜厚部は疎水性を示さず、また、共重合体の膜からの溶出あるいは脱離が懸念される。また、該共重合体とポリスルホン樹脂との相溶性の問題から、混合溶液を得る際に用いる溶媒組成も限定されたものとなっている。

また、特開平 5-177119 号公報には、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンとメタクリル酸エステルの共重合体を、ポリオレフィンある

いはポリフルオロオレフィンからなる多孔質膜の細孔表面に被覆した膜が開示されているが、十分な効果の発現には、20 vol %以上の空孔率を有する多孔質膜内の微細孔表面の30%以上、好ましくは50%以上もの多量の被覆が必要であるために、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンとメタクリル酸エステルの共重合体は中空糸膜の膜内部の細孔表面にも存在して、膜厚部は疎水性を示さない。また、共重合体の膜からの溶出あるいは脱離も懸念される。

さらにまた、近年は膜の高機能化が求められてきている。例えば、人工透析分野では、膜の高性能化に伴い、透析液側からのエンドトキシンの逆流入が指摘されており、この問題を解決するために、血液成分との相互作用は少なく、エンドトキシンを吸着除去できる高機能な膜が求められる。

[発明の開示]

本発明の課題は、表面を生体膜類似構造にすることにより、中空糸の膜表面と生体成分との相互作用が少なく、蛋白非吸着性で性能劣化が起りにくく、生体適合性に優れた中空糸膜を提供することにある。さらにまた、本発明の課題は、中空糸の外側から逆流入するエンドトキシンのような異物を膜厚部で吸着トラップできる中空糸膜を提供することにある。

本発明者等は、上記課題を解決するために、鋭意検討した結果、中空糸膜の膜表面に2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（以下、「MPC」という）と、他のビニル重合性単量体との共重合体（以下、「MPC共重合体」という）を保持させ、該膜表面に該共重合体を偏在させると、本発明の課題が達成できることを見出し、本発明に至った。

すなわち、本発明は、ポリスルホン系、ポリカーボネート系、ポリアミド系、ポリ塩化ビニール系、ポリビニールアルコール系、ポリアリレート系、ポリアクリロニトリル系、ポリエーテル系、ポリエステル系、ポリウレタン系、ポリアクリル酸エステル系、ポリオレフィン系あるいはフッ素化ポリオレフィン系重合体、およびこれらの重合体混合物からなる群から選ばれた合成高分子からなる中空糸膜の内側および／または外側表面に、MPCと他のビニル重合性単量体との共重合体が偏在することを特徴とする改質された中空糸膜を提供するものである。

また、中空糸膜の膜厚部を形成する合成高分子が、接触角 50 から 100 度の合成高分子からなることにより、本発明の課題が達成できることを見出し、本発明に至った。

さらに、本発明は、二重紡口を用いて、内側より中空内液を、外側より中空糸膜素材である合成高分子のポリマー溶液を同時に吐出させた後、紡口下部に設置した凝固浴に浸漬させて紡糸する乾湿式紡糸法において、中空内液および／または凝固浴に、MPC 共重合体を 0.001～10 重量% 溶解させた溶液を用いることを特徴とする、改質された中空糸膜の製造方法、および MPC 共重合体を 0.001～10 重量% 溶解させた溶液を、合成高分子の中空糸膜の中空部および／または中空糸膜の外側に通過させて該共重合体を中空糸膜表面に吸着させることを特徴とする、改質された中空糸膜の製造方法を提供する。

以下に、本発明を詳細に説明するが、本発明は、それに限定されるものではない。

本発明の中空糸膜の素材として用いられる合成高分子は、ポリスルホン系、ポリカーボネート系、ポリアミド系、ポリ塩化ビニール系、ポリビニールアルコール系、ポリアリレート系、ポリアクリロニトリル系、ポリエーテル系、ポリエステル系、ポリウレタン系、ポリアクリル酸エステル系、ポリオレフィン系およびフッ素化ポリオレフィン系の重合体、およびこれらの重合体混合物である。本発明において、「系重合体」とは、これらの重合体が単独重合体のみでなく共重合体であっても良いことを示す。共重合成分としては、これらの重合体の特性を損なわない限りのモノマー成分がいずれでも使用できる。

さらに、具体的に列挙すると、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアリールエーテルスルホン、ポリアリレートーポリエーテルスルホン-ポリマーアロイ、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニル、塩化ビニル-酢酸ビニル共重合体、エチレン-ビニールアルコール共重合体、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリアミド 6、ポリアミド 66、ポリアクリロニトリル、ポリアクリル酸メチル、ポリアクリル酸ブチル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ-4-メチルペンテン-1、ポリ弗化ビ

ニリデン等が用いられる。

さらに、本発明の課題を達成するために、中空糸の膜厚部を形成する膜素材として、接触角が50度から100度を示す合成高分子が用いられる。本発明で言う接触角とは、水に対する接触角であり、膜厚部を形成する合成高分子を平面に成型して、その面に水滴を載せ、合成高分子平面と水面のなす角度を測定することにより求められる。接触角が低いほど親水性が高く、接触角が高くなるほど疎水性が高くなる。ここで、膜厚部を形成する合成高分子が重合体混合物であるときには、少なくとも、膜厚部を形成する主たる重合体成分の接触角が50度から100度であることが必要である。

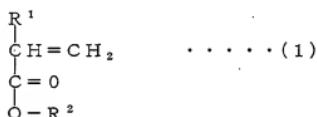
透析液汚染物質であるエンドトキシンは、リビドA部位と呼ばれる、脂肪酸由来の構造を分子中に有しており、その部分の疎水性に基づいて、疎水性高分子材料表面に吸着しやすい傾向を示す。従って、接触角が50度以上の合成高分子を用いて膜厚部を形成させることにより、中空糸膜外表面側の透析液中に存在するエンドトキシンなどの異物を効率よく吸着できるので、内表面側へのエンドトキシンの逆透過による血液の汚染を防ぐことができる。接触角が100度を越えると、血中蛋白質の吸着変性を起こす傾向が高いので、膜厚部を形成する主要な膜素材の接触角は50～100度であることが好ましい。

このような接触角を示し、中空糸膜に成型可能な合成高分子はすべて用いられるが、このような合成高分子としては、ポリスルホン系、ポリカーボネート系、ポリ塩化ビニール系、ポリアクリレート系、ポリエーテル系、ポリエステル系、ポリウレタン系、ポリアクリル酸エステル系、ポリオレフィン系およびフッ素化ポリオレフィン系の合成高分子およびこれらの重合体混合物が挙げられる。ここで、「系重合体」とは、これらの重合体が単独重合体のみでなく共重合体であっても良いことを示す。共重合成分としては、これらの重合体の特性を損なわない限りのモノマー成分がいずれでも使用できる。

具体的に列挙すると、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアリールエーテルスルホン、ポリアリレート-ポリエーテルスルホン-ポリマーアロイ、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニル、塩化ビニル-酢酸ビニル共重合体、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリアク

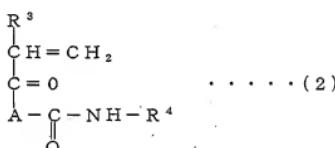
リル酸メチル、ポリアクリル酸ブチル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ-4-メチルペンテン-1、ポリ弗化ビニリデン等などである。

MPCとの共重合体として、本発明で用いられる他のビニル重合性単量体は、ビニルピロリドン、ステレン、及び(メタ)アクリル酸エステル誘導体から選ばれた一種以上のビニル重合性単量体である。本発明で他のビニル重合性単量体として好ましい(メタ)アクリル酸エステル誘導体は、式(1)



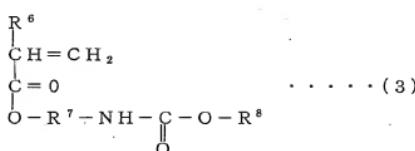
[ただし、R¹は水素またはメチル基、R²は水素または炭素数1から20の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基を示す]

式(2)



[ただし、R³は水素またはメチル基、R⁴は水素または炭素数1から20の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、AはOまたはOR⁵O(R⁵は炭素数1から10のアルキレン基または置換アルキレン基)を示す]

または、式(3)



[ただし、R⁶は水素またはメチル基、R⁸は水素または炭素数1から20の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、R⁷は炭素数1から10のアルキレン基または置換アルキレン基を示す]

で示される(メタ)アクリル酸エステル誘導体であり、共重合体の求められる特性に応じて選択される。

具体的には、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸ベンジル、フェニルカルバミン酸メタクリロイルオキシエチル、メタクリロイルオキシエチルカルバミン酸フェニル等が挙げられる。

MPCをAモルとし、他のビニル重合性単量体成分をBモルとした共重合体中のMPCのモノマーユニット含有率(Aモル/(Aモル+Bモル))が低いと、生体適合性や、親水性が不足しやすい。反対にMPCモノマーユニット含有率が高いと水に対する溶解性が高くなるとともに有機溶剤への溶解性が低くなるので、膜からの水への溶出量が増える、あるいは、使用方法が限定される等の問題がでてくる。このため、本発明では、MPCのモノマーユニット含有率として、0.05以上0.95以下の範囲が好ましく、0.1以上0.5以下の範囲がより好ましい。

本発明において、中空糸膜表面の生体適合性は、MPCに共重合させるビニル重合性単量体の種類やMPCモノマーユニット含有率も影響するが、基本的には、MPCがどれだけ膜表面に存在するかによって規定される。このようなMPCのモノマーユニットの存在量は、中空糸膜表面をX線光電子分光法で解析することにより求められる。X線光電子分光法では、表面近傍に存在する元素の比が求められるので、MPC共重合体を構成する化学式と膜の素材ポリマーを構成する化学式から、測定される表面近傍のMPCのモノマーユニット濃度(=MPCのモノマーユニット重量/膜重量)が算出できる。この濃度は膜表面近傍での値であるので、本発明では、これをMPCのモノマーユニットの膜表面濃度として採用する。本発明では、このように測定される中空糸膜表面におけるMPCのモノマーユニットの表面濃度が、5重量%以上であれば生体適合性を示すので好ましく、8重量%以上であるとより好ましい。MPCモノマーユニットの表面濃度を高くしようとすると、共重合体中のMPCモノマーユニット含有率を高め、しかも、膜重量

当たりのMPC共重合体濃度も高める必要があるが、そうすると溶出物も増加する傾向になる。よって、MPCモノマーユニット含有率は、50重量%以下にすることが好ましい。より好ましくは、40重量%以下である。

MPC共重合体を偏在させる膜表面は、中空糸膜の内側表面であっても、外側表面であっても、またはその両方であっても構わない。中空糸膜の使用用途あるいは使用方法に応じて、偏在させる膜表面が適切に選択される。

前記の特開平5-177119号公報に記載される中空糸膜では、MPC共重合体が多孔質中空糸膜の細孔表面に被覆されていて、膜内部（膜厚部）の細孔表面にもMPC共重合体が存在することを特徴としているのに対して、本発明では、中空糸膜の膜内部（膜厚部）の細孔にはMPC共重合体ができるだけ存在させず、中空糸膜の表面のみに偏って存在させることを特徴とする。

膜表面にMPC共重合体を偏在させることは、表面に保持させるMPC共重合体の分子量を調整すること、あるいは中空糸膜の空孔率あるいは孔径等の膜構造自体を調整すること等によって可能である。

本発明では、MPC共重合体は膜表面に偏在するため、膜重量当たりのMPC共重合体の濃度（バルク濃度）が非常に低くとも、中空糸膜表面におけるMPCのモノマーユニットの表面濃度を充分に高くできる。バルク濃度は、0.001～1.0重量%の範囲であればよく、0.05～0.5重量%の範囲がより好ましい。このMPC共重合体のバルク濃度は、試料中空糸膜を十分に水洗し、乾燥した後、熱分解ガスクロマトグラフィーでMPC由来のフラグメントを解析することによって求められる。

本発明の中空糸膜の製造にあたって、MPC共重合体は溶液として用いられる。このためにMPC共重合体の分子量は、溶剤への溶解性に支障のない限り高くすることができる。反対に、分子量が低すぎると、膜からの溶出や脱落が起こりやすい。さらに、本発明の中空糸膜の製造にあたって、MPC共重合体の溶液は、中空糸膜内側表面および／または外側表面より膜素材と接触する。MPC共重合体の分子量が低すぎると膜内を拡散してゆき、膜全体にMPC共重合体が付与されることになり、膜の内側表面および／または外側表面に親水性高分子が偏在するという本発明の特徴が達成できなくなる。このため、MPC共重合体の分子量は、5,000以上が好ましく、10,

000以上の分子量がより好ましい。

また、本発明の中空糸膜の製造にあたっては、MPC共重合体の溶液を中空糸膜内側表面および／または外側表面側より膜素材と接触させて、内側表面および／または外側表面にMPC共重合体を保持させる方法も採用される。従つて、保持させる膜表面側に緻密層を有する膜構造であり、MPC共重合体が膜内細孔を拡散できない程に十分大きな重合体であれば、膜内部（膜厚部）に付与されるMPC共重合体は微量となる。この点から、本発明の中空糸膜の膜構造として、MPC共重合体を付与させる膜表面側に緻密層を有していることが好ましい。

本発明の中空糸膜は、膜厚部を形成する高分子が接触角50から100度の合成高分子からなるとき、中空糸の外側から逆流入するエンドトキシンのような異物を膜厚部で吸着トラップすることができる。このため、膜厚部には、大きな独立した空隙のフィンガーポイド構造よりも、ネットワークが発達したポーラス構造があることが好ましい。そのために、製膜原液中に添加剤として、テトラエチレングリコールや、ポリビニルピロリドン等の添加剤を添加することもできる。

以上のように、本発明では、膜表面にMPC共重合体を偏在させることにより、中空糸膜が改質される。このような中空糸膜は、前記のように、予め製膜された中空糸膜の中空糸膜表面にMPC共重合体を吸着させる方法によって製造することもできるし、製膜と同時にMPC共重合体を中空糸膜表面に偏在させる方法によって製造することもできる。

中空糸膜の製膜と同時に偏在させる方法としては、一般的に知られている乾湿式紡糸方法が応用できる。即ち、チューブインオリフィス型の二重紡口を用い、該紡口から製膜原液と中空内液とを同時に空中に押し出し、空走部を行なわせた後、紡口下部に設置した水を主体とする凝固浴中へ浸漬、凝固させた後巻き取る。巻き取られた中空糸膜は、洗浄により過剰な添加剤や溶剤が除去され、必要に応じてグリセリンを付与した後、乾熱等により乾燥することにより、中空糸膜を製膜する。この製膜において、内側表面にMPC共重合体を偏在させるには、MPC共重合体を溶解させた溶液が中空内液に用いられ、また、外側表面にMPC共重合体を偏在させるには、MPC共重

合体を溶解させた凝固浴が用いられる。

この方法によって得られる中空糸膜は、溶出物が非常に少ない。これは、製膜原液と MPC ポリマーを溶解した中空内液が、糸口から押し出された瞬間に接触し、MPC ポリマーが、中空糸膜を形成する合成高分子の分子鎖と絡み合いながら、また、内表面近傍の緻密な構造に取り込まれるようにしながら、製膜原液の凝固が進み膜構造が形成されることにより、強固に固定されるためと考えられる。また、膜内部に余分な MPC ポリマーが存在しないことも寄与していると考えられる。

この方法は、乾湿式紡糸方法で製膜できる合成高分子に適応できる。製膜原液として、膜素材となる合成高分子および添加剤を溶剤に均一に溶解した高分子溶液が用いられ、中空部を形成する中空内液として、前記合成高分子の非溶剤、または非溶剤と溶剤の混合溶剤が用いられる。一般に、中空内液の非溶剤と溶剤の比によって得られる中空糸膜の性能がコントロールされ、その比は目的に応じて決定される。

MPC 共重合体として、この中空内液および／または凝固浴溶液に溶解する共重合体が選択され用いられる。

中空内液中および／または凝固浴中の MPC 共重合体の濃度は 0.001 ～ 10 重量%であれば、生体適合性を発揮するのに必要な量を膜表面に付与することができ、0.01 ～ 5 重量%の範囲がより好ましい。

予め製膜された中空糸膜を用いて中空糸膜を改質する方法では、公知の種々の中空糸膜製膜法を用いて予め中空糸膜が製膜できる。この製膜法を適用できるすべての合成高分子が中空糸膜素材として適応できる。この方法では、MPC 共重合体を適切な溶剤に溶解させた吸着処理溶液を調製し、MPC 共重合体を偏在させる中空糸の膜表面にこの吸着処理溶液を接触させ、MPC 共重合体を吸着させる。吸着は、例えば、この吸着処理溶液に該中空糸を浸漬する、あるいは該中空糸膜の中空部または中空糸膜の外側にこの吸着処理溶液を通過させる、あるいは該中空糸膜の中空部または中空糸膜の外側にこの吸着処理溶液を封入することにより、行うことができる。その後、洗浄により過剰の共重合体と溶剤を除去し、必要に応じて乾燥を行う。これらの処理は、該中空糸を成型したモジュール段階でも、成型前の中空糸そのも

の段階でもどちらでも可能である。

吸着処理溶液中のMPC共重合体の濃度は、0.001～10重量%であれば生体適合性を発揮するのに必要な量を膜表面に付与することができ、0.01～5重量%の範囲がより好ましい。

[発明を実施するための最良の形態]

以下に、実施例および試験例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はそれらによりなんら限定されるものではない。

(溶出物量の測定)

中空糸膜1.5gを蒸留水150mlに入れ、70℃で1時間加熱し抽出液を調製した。この抽出液を、中空糸膜を入れずに70℃で1時間加熱した蒸留水を対照として、波長220～350nmの紫外線吸光度を測定した。波長220～350nmの範囲でもっとも高い吸光度の値で溶出物量を表した。

[実施例1]

ポリスルホン（BASF社製：ウルトラゾンS3010）18部を、N,N-ジメチルアセトアミド（DMAc）57部とテトラエチレングリコール（TEG）25部を混合したものに添加して、60℃で6時間攪拌、溶解し、製膜原液を得た。環状オリフィスを有する紡糸口金を用いて、内部凝固液として、MPCとフェニルカルバミン酸メタクリロイルオキシエチルとの共重合体（MPCモノマーユニット含有率=0.31、分子量=109,000）を1%添加した40%の濃度のDMAc水溶液を吐出させながら、45℃に保温した状態でこの製膜原液を同時に吐出させた。該原液は、吐出部の36cm下方に設置した55℃の水浴中を通過させ、巻き取った。さらに、90℃の熱水で洗浄し、過剰の共重合体および溶剤を除去した。得られた中空糸膜の透水性能は $325\text{ ml/m}^2 \cdot \text{mmHg} \cdot \text{hr}$ であり、内側表面のMPC共重合体の表面濃度は13重量%で、バルク濃度は0.25重量%であった。また、溶出物量測定法による、この中空糸膜からの抽出液の吸光度は0.020であった。

[実施例2]

内部凝固液として、MPCとメタクリル酸ブチルとの共重合体（MPCモノマーユニット含有率=0.40、分子量=122,000）を1%添加した40%

の濃度のDMAc水溶液を用いた以外は、実施例1と同様にして中空糸膜を得た。得られた中空糸膜の透水性能は $299\text{ m}^1/\text{m}^2 \cdot \text{mmHg} \cdot \text{hr}$ であり、内側表面のMPC共重合体の表面濃度は18重量%で、バルク濃度は0.2重量%であった。また、溶出物量測定法による、この中空糸膜からの抽出液の吸光度は0.025であった。

[実施例3]

内部凝固液として、MPCとメタクリロイルオキシエチルカルバミン酸フェニルとの共重合体（MPCモノマーユニット含有率=0.28、分子量=160,000）を1%添加した40%の濃度のDMAc水溶液を用いた以外は、実施例1と同様にして中空糸膜を得た。得られた中空糸膜の透水性能は28 $0\text{ m}^1/\text{m}^2 \cdot \text{mmHg} \cdot \text{hr}$ であり、内側表面のMPC共重合体の表面濃度は15重量%で、バルク濃度は0.3重量%であった。また、溶出物量測定法による、この中空糸膜からの抽出液の吸光度は0.018であった。

[実施例4]

内部凝固液として、MPCとメタクリル酸ベンジルとの共重合体（MPCモノマーユニット含有率=0.29、分子量=132,000）を1%添加した40%の濃度のDMAc水溶液を用いた以外は、実施例1と同様にして中空糸膜を得た。得られた中空糸膜の透水性能は $310\text{ m}^1/\text{m}^2 \cdot \text{mmHg} \cdot \text{hr}$ であり、内側表面のMPC共重合体の表面濃度は14重量%で、バルク濃度は0.25重量%であった。また、溶出物量測定法による、この中空糸膜からの抽出液の吸光度は0.019であった。

[実施例5]

内部凝固液として、40%の濃度のDMAc水溶液を用いた以外は、実施例1と同様にして中空糸膜を得た。得られた中空糸膜を、MPCとフェニルカルバミン酸メタクリロイルオキシエチルとの共重合体（MPCモノマーユニット含有率=0.31、分子量=109,000）を1%添加した40%の濃度のエタノール水溶液に浸漬し、MPC共重合体を吸着させた。この後、90°Cの熱水で中空糸膜を洗浄し、余分な共重合体およびエタノールを除去した。得られた中空糸膜の透水性能は $330\text{ m}^1/\text{m}^2 \cdot \text{mmHg} \cdot \text{hr}$ であり、内側表面のMPC共重合体の表面濃度は12重量%で、バルク濃度は0.4重

量%であった。また、溶出物量測定法による、この中空糸膜からの抽出液の吸光度は0.015であった。

[実施例6]

ポリスルホン（BASF社製：ウルトラゾンS3010）18部とポリビニルピロリドン（ISP社製：プラスドンK90）3部を、DMAC79部に添加して、60℃で6時間攪拌、溶解し、製膜原液を得た。環状オリフィスを有する紡糸口金を用いて、内部凝固液として、MPCとフェニルカルバミン酸メタクリロイルオキシエチルとの共重合体（MPCモノマーユニット含有率=0.31、分子量=109,000）を1%添加した40%の濃度のDMAC水溶液を吐出させながら、45℃に保温した状態でこの製膜原液を同時に吐出させた。該原液は、吐出部の36cm下方に設置した55℃の水浴中を通過させ、巻き取った。さらに、90℃の熱水で洗浄し、過剤の共重合体および溶剤を除去した。得られた中空糸膜の透水性能は $1.42\text{ ml/m}^2\cdot\text{mmHg}\cdot\text{hr}$ であり、内側表面のMPC共重合体の表面濃度は17重量%で、バルク濃度は0.1重量%であった。また、この中空糸膜からの抽出液の吸光度は0.022であった。

[実施例7]

ポリアクリロニトリル92部、アクリル酸メチル6部、アクリル酸1.5部、メタリルスルホン酸0.5部からなるポリアクリロニトリル系合成高分子を、DMAC79部に添加して、60℃で6時間攪拌、溶解し、製膜原液を得た。環状オリフィスを有する紡糸口金を用いて、内部凝固液として、MPCとフェニルカルバミン酸メタクリロイルオキシエチルとの共重合体（MPCモノマーユニット含有率=0.31、分子量=109,000）を1%添加した40%の濃度のDMAC水溶液を吐出させながら、45℃に保温した状態でこの製膜原液を同時に吐出させた。該原液は、吐出部の36cm下方に設置した55℃の水浴中を通過させ、巻き取った。さらに、90℃の熱水で洗浄し、過剤の共重合体および溶剤を除去した。得られた中空糸膜の透水性能は $1.62\text{ ml/m}^2\cdot\text{mmHg}\cdot\text{hr}$ であり、内側表面のMPC共重合体の表面濃度は20重量%で、バルク濃度は0.2重量%であった。また、溶出物量測定法によるこの中空糸膜からの抽出液の吸光度は0.022であった。

[実施例 8]

高密度ポリエチレンを、環状オリフィスを有する紡糸口金を用いて、温度165℃で溶融紡糸した。得られた未延伸糸を115℃に加熱したローラー上でアニール処理した後、温度25℃で30%の冷延伸の行い、引き続き80℃で200%の熱延伸を行った。得られた中空糸膜の孔径は0.01μmであった。得られた中空糸膜を、MPCとフェニルカルバミン酸メタクリロイルオキシエチルとの共重合体(MPCモノマーユニット含有率=0.31、分子量=109,000)を1%添加した40%の濃度のエタノール水溶液に浸漬し、MPC共重合体を吸着させた。この後、90℃の熱水で中空糸膜を洗浄し、余分なMPC共重合体およびエタノールを除去した。得られた中空糸膜の透水性能は562 m¹/m²·mmHg·hrであり、内表面のMPC共重合体の表面濃度は13重量%で、バルク濃度は0.3重量%であった。また、この中空糸膜からの抽出液の吸光度は0.022であった。

[比較例 1]

内部凝固液として40%の濃度のDMAc水溶液を用いた以外は、実施例1と同様にして、中空糸膜を得た。得られた中空糸膜の透水性能は957 m¹/m²·mmHg·hrであり、内側表面のMPC共重合体の表面濃度、バルク濃度とも0重量%であった。

[比較例 2]

次に、比較例2として、従来技術である特開平5-177119号公報に記載される方法に準じて、中空糸膜を製造した。

高密度ポリエチレンを、環状オリフィスを有する紡糸口金を用いて、温度165℃で溶融紡糸した。得られた未延伸糸を115℃に加熱したローラー上でアニール処理した後、温度25℃で50%の冷延伸を行い、引き続き110℃で300%の熱延伸を行った。得られた中空糸膜の孔径は0.3μmであった。得られた中空糸膜を、MPCとフェニルカルバミン酸メタクリロイルオキシエチルとの共重合体(MPCモノマーユニット含有率=0.31、分子量=109,000)を1%添加した40%の濃度のエタノール水溶液に浸漬し、MPC共重合体を吸着させた。この後、90℃の熱水で中空糸膜を洗浄し、余分なMPC共重合体およびエタノールを除去した。得られた中空

糸膜の透水性能は $1620 \text{ ml/m}^2 \cdot \text{mmHg} \cdot \text{hr}$ であり、内表面のMPC共重合体の表面濃度は18重量%で、バルク濃度は2.5重量%であった。また、この中空糸膜からの抽出液の吸光度は0.102と高かった。

[試験例1]

実施例1から8および比較例1で得られた中空糸膜を用いて、牛血漿の限外ろ過速度(UFR)を測定した。すなわち、長さ15cmの中空糸膜を140本を束ねて小型モジュールを作成した。この小型モジュールに37°Cに加温したヘパリン添加牛血漿(ヘパリン5000IU/1、蛋白濃度6.5g/dl)を線速0.4cm/secで通過させ、膜間圧力差25mmHgの条件で120分間限外ろ過を行った。15、30、60、120分目に濾液を採取し、重量を測定してUFRを算出した。結果を表1に示すが、MPC共重合体が内側表面に偏在する中空糸膜では、UFRの性能劣化が見られなかった。

表1

	UFR (ml/m ² · mmHg · hr)			
	15分	30分	60分	120分
実施例1の中空糸膜	4.1	4.2	4.1	4.2
実施例2の中空糸膜	3.9	3.9	3.8	3.9
実施例3の中空糸膜	3.7	3.8	3.8	3.8
実施例4の中空糸膜	4.2	4.2	4.1	4.2
実施例5の中空糸膜	4.3	4.4	4.3	4.3
実施例6の中空糸膜	3.6	3.5	3.7	3.5
実施例7の中空糸膜	2.8	2.9	2.8	2.9
実施例8の中空糸膜	4.6	4.5	4.8	4.5
比較例1の中空糸膜	3.0	2.8	2.3	1.8

[試験例2]

実施例1から8および比較例2で得られた中空糸膜を用いて、エンドトキシン透過率を測定した。即ち、エンドトキシン濃度100ng/mlの試験液を、膜面積120cm²のモジュールの透析液側から血液側へ5ml/分で10分間全濾過した後、血液側出口で濾過液を採取し、エンドトキシン検出用LAL試薬(和光純薬工業製:カブトガニ血球抽出物H'S-J)を用いて

エンドトキシンの検出を行った。結果は、実施例 1 から 8 で得られた中空糸膜では、濾過液中にエンドトキシンは検出されなかつたが、比較例 2 で得られた中空糸膜では、濾過液中に $1.2 \text{ ng}/\text{ml}$ のエンドトキシンが検出された。

[試験例 3]

実施例 1 から 8 および比較例 1 で得られた中空糸膜について血小板の粘着を評価した。すなわち、長さ 14 cm の中空糸膜を 28 本束ねて小型モジュールを作成し、該モジュールにヘパリン添加ヒト新鮮血を 7 cc を 5 分間かけて通過させ、続いて生理食塩水 10 cc を流して脱血させた。次に、中空糸を 2 から 3 mm に細断し、これを 0.5% トリトン X-100 (ポリオキシエチレン(10)オクチルフェニルエーテル) を含む生理食塩水にいれて、超音波照射した。遊離した乳酸脱水素酵素 (LDH) を定量した。乳酸脱水素酵素は細胞膜中にある酵素であり、膜表面に粘着している細胞は電子顕微鏡の観察からほとんどが血小板であることから、この LDH の定量値から、膜表面に粘着した血小板量を相対評価した。結果を表 2 に示すが、MPC 共重合体が内側表面に偏在する中空糸膜では、膜表面に粘着した血小板量が少ない。

表 2

	中空糸膜から遊離した LDH 量 (unit/ m^2)
実施例 1 の中空糸膜	7.7
実施例 2 の中空糸膜	8.2
実施例 3 の中空糸膜	5.5
実施例 4 の中空糸膜	7.0
実施例 5 の中空糸膜	8.0
実施例 6 の中空糸膜	3.4
実施例 7 の中空糸膜	2.4
実施例 8 の中空糸膜	5.4
比較例 1 の中空糸膜	3.4

[産業上の利用の可能性]

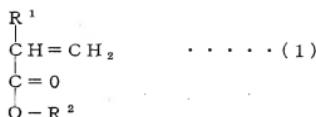
本発明の中空糸膜は、表面に 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリル

コリンと他のビニル重合性単量体との共重合体が偏在しているので、溶出物の増加を引き起こすことなく、膜表面の改質が達成できる。すなわち、溶出物量が少なく、且つ膜性能の劣化や血小板の活性化が軽微であり、濾過液にエンドトキシンが検出されない、血液透析や血液ろ過など医療用途、医薬品工業および食品工業等で選択分離膜として有用な膜である。

請求の範囲

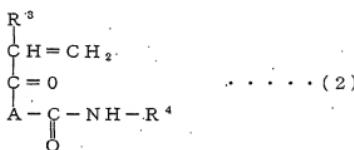
1. 合成高分子からなる中空糸膜の表面に、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンと他のビニル重合性単量体との共重合体が保持されてなる中空糸膜であつて、該共重合体が中空糸膜の内側および／または外表面に偏在することを特徴とする中空糸膜。
2. 中空糸膜の合成高分子が、ポリスルホン系、ポリカーボネート系、ポリアミド系、ポリ塩化ビニール系、ポリビニールアルコール系、ポリアリレート系、ポリアクリロニトリル系、ポリエーテル系、ポリエステル系、ポリウレタン系、ポリアクリル酸エステル系の直合体、およびこれらの重合体混合物からなる群から選ばれたものである請求項1記載の中空糸膜。
3. 中空糸膜の合成高分子が、ポリスルホンおよび／またはポリエーテルスルホンとポリビニルピロリドンとの重合体混合物であることを特徴とする請求項1または2記載の中空糸膜。
4. 中空糸膜の膜厚部を形成する合成高分子が、接触角50から100度の合成高分子からなる請求項1記載の中空糸膜。
5. 中空糸膜の表面に保持される共重合体中の2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンモノマーユニット含有率が、0.05以上0.95以下であることを特徴とする請求項1ないし4のいずれか1項に記載の中空糸膜。
6. 中空糸膜表面における2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンモノマーユニットの表面濃度が、5重量%以上であることを特徴とする請求項1ないし5のいずれか1項に記載の中空糸膜。
7. 中空糸膜の表面に保持される共重合体中の他のビニル重合性単量体が、ビニルピロリドン、ステレン、及び(メタ)アクリル酸エステル誘導体から選ばれた一種以上のビニル重合性単量体であることを特徴とする請求項1ないし6のいずれか1項に記載の中空糸膜。
8. 他のビニル重合性単量体である(メタ)アクリル酸エステル誘導体が、下記の式(1)、式(2)あるいは式(3)で示される(メタ)アクリル酸エステル誘導体であることを特徴とする請求項7記載の中空糸膜。

式(1)



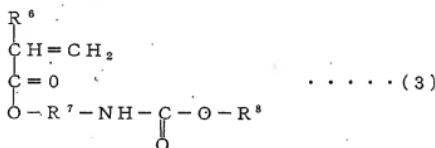
[ただし、R¹は水素またはメチル基、R²は水素または炭素数1から20の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基を示す]

式(2)



[ただし、R³は水素またはメチル基、R⁴は水素または炭素数1から20の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、AはOまたはOR⁵O（R⁵は炭素数1から10のアルキレン基または置換アルキレン基）を示す]

式(3)



[ただし、R⁶は水素またはメチル基、R⁸は水素または炭素数1から20の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、R⁷は炭素数1から10のアルキレン基または置換アルキレン基を示す]

9. 二重紡口を用いて、内側より中空内液を、外側より中空糸膜素材である合成高分子のポリマー溶液を同時に吐出させた後、紡口下部に設置した凝固浴に浸漬させて紡糸する乾湿式紡糸法において、中空内液および/または凝

固浴に 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンと、他のビニル重合性単量体との共重合体を 0.001~10 重量% 溶解させた溶液を用いることを特徴とする、中空糸膜の製造方法。

10. 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンと、他のビニル重合性単量体との共重合体を 0.001~10 重量% 溶解させた溶液を、合成高分子の中空糸膜の中空部および／または中空糸膜の外側に通過させて該共重合体を中空糸膜表面に吸着させることを特徴とする、中空糸膜の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06487

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ B01D71/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ B01D71/40, A61M1/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 7-231935 A (Norio NAKABAYASHI, Kazuhiko ISHIHARA, Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 05 September, 1995 (05.09.95), Claim 1; Par. Nos. [0018] to [0019], [0023] to [0026], [0035] to [0037] (Family: none)	1,5-8 2-4,9-10
X A	JP 5-177119 A (Mitsubishi Rayon Co., Ltd., Norio NAKABAYASHI), 20 July, 1993 (20.07.93), Claim 1; Par. Nos. [0008], [0011] to [0013], [0018] to [0021] (Family: none)	10 1-9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"*&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 October, 2001 (24.10.01)Date of mailing of the international search report
06 November, 2001 (06.11.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))
Int. C1' B01D71/40

B. 調査を行った分野
調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))
Int. C1' B01D71/40、A61M1/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 7-231935 A (中林宣男、石原一彦、旭化成工業株式会社)、5.9月.1995 (05.09.95) 請求項1、段落【0018】-【0019】、段落【0023】-【0026】段落【0035】-【0037】 (ファミリなし)	1,5-8 2-4, 9-10
X	JP 5-177119 A (三菱レイヨン株式会社、中林宣男) 20.7月.1993 (20.07.93) 請求項1、段落【0008】、段落【0011】-【0013】、段落【0018】-【0021】 (ファミリなし)	10 1-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日以前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張となる出願
- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 24.10.01	国際調査報告の発送日 06.11.01
国際調査機関の名稱及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 中野 孝一 電話番号 03-3581-1101 内線 3421  4D 9153